



細胞熱力学エンジニアリング

熱で制御する細胞機能とケミカルバイオの接点

新井 敏 Satoshi ARAI

「熱を自在に作り出せば、どんな病気でも治せる」と豪語したのはヒポクラテスで、今日、温熱療法として一部その面影を残している。正直、科学の一大分野として発展したとは言いがたいが、この言葉自体は、とても含蓄が深い。細胞は、温度変化に敏感な要素に溢れている。したがって、ミクロ空間の熱を制御することができれば、普遍性の高い細胞機能制御の技術開発につながるはずである。筆者らは、物理的な摂動（熱）を用いて細胞機能を制御する細胞熱力学エンジニアリングを提唱する。本稿では、その取り組みの一部を紹介したい。

細胞内に微小な熱源を作る

生命科学において、生命現象を可視化するイメージングのツールは欠かせない。特に、できるだけ明るく、光褪色し難い色素を作ることは中心的な話題の1つである。この開発過程で、発光しない色素が見つかる、役に立たないと判断され日の目を見ることは少ない。このタイプの色素は、光を吸収した後、励起状態から基底状態に戻るときに無輻射遷移でエネルギーを放出する。これが周囲の水や生体分子へ受け渡され、熱として散逸する（光熱変換）。筆者らは、これに着目している。例えば、光熱変換機能を持つ金属ナフタロシアニンを、ポリメタクリル酸メチル-メタクリル酸のポリマーナノ粒子に包埋、細胞にエンドサイトーシスで取り込ませる。顕微鏡観察下、近赤外線レーザーを照射すると、細胞内に非常に小さな熱源を作ることができる（図1：ナノヒーター）¹⁾。このナノ粒子に、温度変化を蛍光輝度変化として読み出すことのできる蛍光温度センサー分子を封入しておくことで、その場所の温度を測りながら、ナノサイズの熱源を作ることができる。これを活用し、がん細胞（HeLa）が熱によって

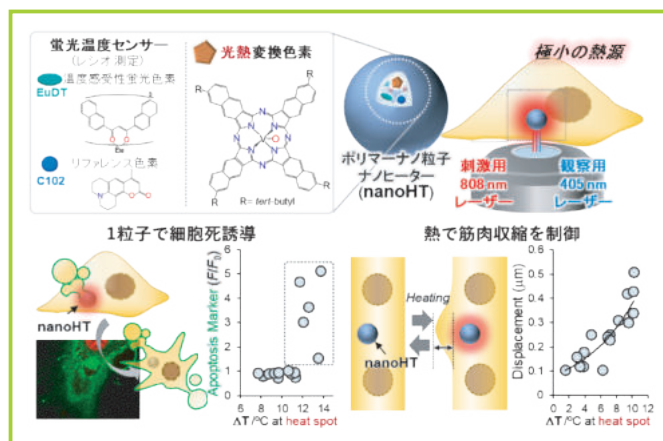


図1 ナノヒーターで細胞内に熱源を作る
(Adapted and modified from Ref.1.)

細胞死を迎える際、必ずしも細胞全体を温める必要はなく、細胞の局所がある温度に達すると、そこを起点として細胞死が始まることを見いだした（図1下段左）。さらに、筋肉の収縮に関わるタンパク質間の相互作用を、熱力学的に制御することができることも示した。熱による制御は、連続的に決まった割合で制御できるのが特徴で、様々なタンパク質相互作用の制御を通じた細胞機能制御の可能性が期待できる²⁾。

脂質膜の流動性制御

前述のナノヒーターの粒子では、細胞質内に熱源が浮いている状態で、標的となる生体分子に対して選択的に熱ストレスを加えることはできない。筆者らは、細胞でこれを実施する前に、人工脂質膜を用いて、生体分子・集合体へ直接熱ストレスを加えることの意義を検証した。相転移温度を41℃近傍に持つリン脂質

あらい・さとし

金沢大学ナノ生命科学研究所 教授

〔経歴〕2007年早稲田大学大学院理工学研究科応用化学専攻博士後期課程修了、博士（工学）。シンガポール国立大学博士研究員、早稲田バイオサイエンスシンガポール研究所研究員を経て、現職。Cellmoxa 共同創業者。〔専門〕ケミカルバイオロジー、生物物理。〔趣味〕川・海釣り。

E-mail: satoshi.arai@staff.kanazawa-u.ac.jp



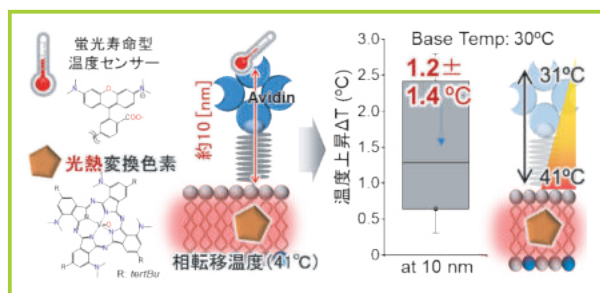


図2 脂質膜の超局所加温
(Adapted and modified from Ref.3.)

を主成分とする二分子膜を調製し、そこに光熱変換色素を埋め込んだ。ここに近赤外線レーザーを照射すると、色素から取り出される無輻射失活エネルギーが効率良く相転移現象に消費されることがわかった(図2)³⁾。興味深いことに、脂質膜近傍で温度測定を行うと、膜が41℃に到達しているときでも、数nm離れた場所では、その熱がほとんど到達しておらず、脂質膜の超局所加温が達成されていることが示唆された。また、複数の色素を検証し、分子シミュレーションなどの結果から、色素が脂質膜の疎水部に埋め込まれているときに、効率良く局所加温ができることがわかった。将来的に、細胞内の脂質膜や生体高分子へ熱を負荷する際の重要な知見となった。なお、現在、この技術は、光熱変換で内包物を徐放できるナノ粒子として、ドラッグデリバリーシステムの開発へも展開している。

温度感受性モジュールの導入

最後に、「細胞と熱」の文脈で、少し変わった取り組みについて紹介したい。細胞内の様々な素過程は、温度依存性の挙動を示す一方、特定のチャネルやヒートショックプロテインを除くと、温度変化に対して劇的にその機能を変化させるケースは多くない。そこで、温度感受性の人工的なモジュールを標的タンパク質に導入し、温度変化に対する機能応答を非線形的に変化させることに取り組んでいる。温度応答性を持つモジュールとして、エラスチン様ポリペプチド(ELP)に着目した。ELPは、ある一定の転移温度(T_t)で可逆的に凝集する特性を持つため、この特性を活かし、ヒトのアポトーシス経路の開始因子であるカスパーゼ8(CASP8)とELPを融合した機能性のタンパク質を設計した(図3)⁴⁾。このELP-CASP8を細胞内に発現させ、水を温める近赤外線レーザーで狙った細胞を照射して加温すると、細胞内でELP-CASP8が凝集した後、

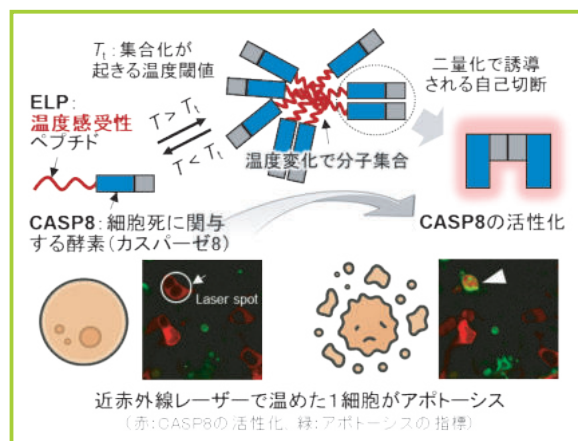


図3 温度感受性モジュールを組み込む
(Adapted and modified from Ref.4.)

CASP8が活性化し、その後、アポトーシスが誘導されることを見いだした。細胞1個が受ける温度変化については、蛍光温度センサーを導入し、細胞の温度を測りながら、実際にCASP8が活性化されている様子を1細胞レベルでモニタリングした。近年、外部から照射する光に応答して標的タンパク質の機能を変化させるオプトジェネティクス(光遺伝学)が注目されている。光を使って、時空間的に高精度な制御が可能である一方、多くの場合、可視光を用いるため、生体の組織深部への透過性が低いという課題がある。一方で、温度変化によって、標的タンパク質の機能を操作する手法は、サーモジェネティクス(熱遺伝学)と呼ばれる。将来的に、近赤外線や超音波などを用いることで、組織深部の局所を加温することも可能であることから、オプトジェネティクスでは困難な系にも適用可能な実用性が期待できる。

おわりに

温度の生物学は、細胞の温度センシング機能や恒温・変温動物などの進化の学問に限定した、生物学の一部の分野と見なされがちである(医療では温熱療法)。しかしながら、本来、温度と生命システムの関わりは、もっと奥が深く普遍的な物理化学に基づくものである。今後、この可能性を最大限に引き出し、一分野に発展させることを夢見て研究活動を展開したい。

- 1) Ferdinandus et al., *ACS Nano* **2022**, 16, 9004.
- 2) A. Carmignani et al., *ACS Nano* **2025**, 19, 16267.
- 3) S. R. Sarker et al., *ACS Nano* **2025**, 19, 28768.
- 4) C. Q. Vu et al., *ACS Nano* **2025**, 19, 32280.

© 2025 The Chemical Society of Japan